

# Dijagnostika i liječenje hiperadrenokorticisma u pasa

Gabrijela Jurkić Krsteska, Iva Šmit, Marija Lipar, K. Šimonji, Ljiljana Bedrica\*, Ljerka Fučkala i T. Karadjole



## Uvod

Nadbubrežna se žlijezda pasa sastoji od kore i srži koje su međusobno embriološki i funkcionalno odvojene endokrine žlijezde. Najčešće bolesti nadbubrežne žlijezde su hiperadrenokorticismam, hipoadrenokorticismam, pheochromocitom i primarni hiperaldosteronizam (Herrtage, 2003.).

Hiperadrenokorticismam je multisistemska organska poremećaj koji nastaje zbog kronično povećane koncentracije glukokortikoida u krvi. Posljedica toga je gubitak normalnog odgovora mehanizma osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlijezde, kao i gubitak normalnog ritma sekrecije kortizola.

Godine 1932. dr. Harvey Cushing je prvi opisao ovaj poremećaj u 12 ljudi oboljelih od ove bolesti. Podrobnim je proučavanjem zabilježenih slučajeva ovog poremećaja dr. Harvey Cushing došao do zaključka da hiperadrenokorticismam uključuje sve kliničke i kemijske abnormalnosti koje su rezultat izloženosti organizma kroničnim i visokim koncentracijama glukokortikoida. Po njemu je bolest i dobila ime te se danas naziva i Cushing sindrom.

## Etiologija

Hiperadrenokorticismam se može podijeliti na:

1. Hiperadrenokorticismam ovisan o hipofizi (PDH – pituitary-dependent hyper-adrenocorticism). Prosječno 85% pasa i 90% mačaka zahvaćeni su ovim oblikom bolesti. Mikroadenomi hipofize (70%) i makroadenomi (30%) prouzroče prekomjernu sekreciju endogenog ACTH, sa sekundarnom hiperplazijom nadbubrežne žlijezde (Feldman i Nelson, 1996.). Difuzna je hiperplazija kortikotropnih stanica opisana u vrlo malom postotku u pasa s PDH (Ettinger i Feldman, 2001.).

2. Hiperadrenokorticismam koji nastaje kao posljedica tumora nadbubrežne žlijezde. U prosjeku 15% životinja s dijagnosticiranim hiperadrenokorticismom imaju tumore nadbubrežne žlijezde od kojih je 50% maligno (Feldman i Nelson, 1996.).

3. Jatrogeni hiperadrenokorticismam nastaje ili zbog dugotrajnog davanja glukokortikoida ili kao rezultat negativnog odgovora hipofize na povećani endogeni adrenokortikotropni hormon (ACTH) i sekundarnu atrofiju nadbubrežne žlijezde (Morgan, 2008.).

## Klinička slika

Bolest se češće javlja u pasa srednje i starije dobi (7-12 g.). Postoji pasminska predispozicija. PDH je češći u minijaturnih

Gabrijela JURKIĆ KRSTESKA, dr. med. vet., stručna suradnica, dr. sc. Iva ŠMIT, dr. med. vet., znanstvena novakinja-asistentica, dr. sc. Marija LIPAR, dr. med. vet., viša stručna suradnica, znanstvena savjetnica, Karol ŠIMONJI, dr. med. vet., stručni suradnik, dr. sc. Ljiljana BEDRICA\*, dr. med. vet., redovita profesorica, (dopisni autor, e-mail: bedrica@vef.hr), dr. sc. Tugomir KARADJOLE, dr. med. vet., izvanredni profesor, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatska; dr. sc. Ljerka FUČKALA, dr. med. vet., Ministarstvo poljoprivrede Republike Hrvatske, Zagreb, Hrvatska

puđla, jazavčara, boksera, bostonskih terijera i bigla. Tumori su nadbubrežne žlijezde češći u većih pasmina pasa. Primjećena je i spolna predispozicija. Ovi su tumori češći u ženskih životinja (3 : 1). U mačaka je hiperadrenokorticism vrlo rijetka bolest (Morgan, 2008.).

Tipični klinički znaci hiperadrenokorticisma u pasa su poliurija, polidipsija, polifagija, letargija, slabost i atrofija miškulature, povećanje obujma trbuha i hepatomegalija, a česte su i učestale infekcije mokraćnog sustava (Herrtage, 2003.). U glomerulima bubrega javlja se lipidoza i ateroskleroza (Newman i sur., 2007.). Ettinger i Feldman (2001.) navode i bilateralne, simetrične alopecije, infekcije kože i komedone, hiperpigmentaciju kože i atrofiju testisa. U pasa s hiperadrenokorticismom često se javlja i učestalo dahtanje koje je uglavnom posljedica slabosti respiratorne miškulature, plućne hipertenzije ili izravnog učinka kortizola na respiratorni centar.

U pasa s hiperadrenokorticismom se mogu pojaviti znaci hipertenzije, plućne tromboembolije, atrofija testisa u mužjaka, hipetrofija klitorisa u ženki. Može se razviti: zatajivanje srca, u kastriranih mužjaka povećanje prostate, perianalni adenom u ženki ili kastriranih mužjaka, kalcifikacija bronha, kalcifikacije kože, ulkus kornee, ruptura kranijalnih križnih ligamenata u malih pasmina, sljepoća, polineuropatija i miopatija (Morgan, 2008.). Glukokortikoidi djeluju na funkciju bubrega i direktno utječu na glomerularnu i tubularnu funkciju. Kratko vrijeme davanja adenokortikotropnog hormona ili glukokortikoida može izazvati povećanu glomerularnu filtraciju u ljudi, miševa, ovaca i pasa. Glomerularna se disfunkcija u ljudi i pasa očituje proteinurijom i albuminurijom. Autori navode da su potrebna daljnja istraživanja, tim više što postoji vrlo velika sličnost Cushings sindroma između ljudi i pasa pa su psi vrlo zanimljiv životinjski model za istraživanje hiperkortizolizma i bubrežne funkcije (Smets i sur., 2010.).

Ettinger i Feldman (2001.) navode da su u pasa s hiperadrenokorticismom česte infekcije mokraćnog sustava koje mogu zahvatiti i bubrege. Prosječno 5–10% pasa ima urolite kalcijevog oksalata. I psi s hiperadrenokorticismom su predisponirani na pankreatitis. Kod ljudi je hipertenzija vrlo česta kod endogenog hiperadrenokorticisma i prisutna je kod 80% odraslih pacijenata, a u djece kod 47% slučajeva (Cicala i Mantero, 2010.).

## Dijagnostika

Većina pasa s hiperadrenokorticismom vrlo sporo razvija kliničke znakove bolesti, stoga ih vlasnik najčešće primjećuje tek u težim oblicima kad se razvije više kliničkih znakova bolesti. Studije su pokazale da su psi oboljeli od Cushinga pokazivali bar jedan simptom karakterističan za bolest kroz dugi niz godina (1–6 god.), prije nego što je bolest dijagnosticirana (Reusch i Feldman, 1991.).

Već na osnovu anamneze, kliničke slike i rutinskih laboratorijskih pretraga (hematološka i biokemijska pretraga krvi, pretraga urina) može se postaviti sumnja na hiperadrenokorticism. Od promjena u hemogramu značajne su: eritrocitoza, bazofilija, stresni leukogram i prisustvo eritrocita s jezgrom u krvnom razmazu (Morgan, 2008.). Ettinger i Feldman (2001.), uz pojačanu proizvodnju kortizola, navode neutrofiliju, monocitozu i limfopeniju te povremeno blagu policitemiju.

Od biokemijskih promjena značajno je povećanje enzima alkalne fosfataze i alanin transaminaze, hiperkolesterolemija, a mogu se javiti najčešće blaga hiperglikemija i povećana vrijednost ureje u serumu (Morgan, 2008.). Ettinger i Feldman (2001.) navode da 30–50% pasa ima snižene vrijednosti ureje u serumu. Aktivnost ALT-a je obično blago povišena zbog oštećenja jetre prouzročene oštećenim hepatocitima, akumulacijom glikogena ili poremećenim krvotokom jetre. Često se razvije i hepatocelularna nekroza (Badylak i van Vleet, 1982.). Povećanje aktivnosti alkalne fosfataze je najuobičajeniji laboratorijski nalaz kod

Cushinga u pasa, a uočava se u 85% oboljelih pasa (Teske i sur., 1989.).

Pretragom urina nalazi se bakteriurija s piurijom, glukozurija, hipostenurija ili minimalno koncentriran urin i proteinurija (Morgan, 2008.). Što se tiče pretrage urina, najznačajnija promjena je urin specifične težine manje od 1,015-1,020, koji se javlja u 85% pasa. U 10-15% pasa nađe se glukozurija. Veliki postotak pasa ima proteinuriju, a u 40-50% pasa nađu se infekcije mokraćnih prohoda. Ettinger i Feldman (2001.) navode da se glukozurija nalazi u 5-10% pasa s hiperadrenokorticismom.

Glukokortikoidna stimulacija lipolize prouzroči povećanje koncentracije lipida i kolesterola u krvi (čak 75% pasa ima kolesterol viši od 300 mg/kg) (Gilor i Graves, 2011.). Više od 50% pasa s hiperadrenokorticismom ima povišen krvni tlak. Hipertenzija je rezultat djelovanja više faktora kao što su: pojačano izlučivanje renina, povećana osjetljivost krvnih žila na kateholamine i smanjeno djelovanje vazodilatatora prostaglandina (Goy-Thollot i sur., 2002.). Hipertenzija zbog krvarenja unutar oka ili zbog odvajanja retine može prouzročiti sljepoću, hipertrofiju lijevog ventrikula, kongestivno zatajivanje srca, oštećenje glomerula i proteinuriju (Herrtage, 2003.).

Rengenskom pretragom u 80-90% pasa uočena je blaga do jača hepatomegalija. Može se vidjeti i distenzija mokraćnog mjehura. Ponekad se može vidjeti tvorba u nadbubrežnoj žlijezdi. Radiološkom pretragom prsnog koša mogu se uočiti metastaze na plućima (Ettinger i Felman, 2001.). Ultrazvučnom se pretragom mogu pregledati nadbubrežne žlijezde te se smatra da su u pasa one maksimalne veličine 10-52 mm x 2-12 mm (Douglass i sur., 1997.). Povećanje dimenzija nadbubrežnih žlijezda nije pouzdan dokaz hiperadrenokorticisma.

Objektivna dijagnostika hiperadrenokorticisma zahtijeva specifične endokrinološke testove koji uključuju: ACTH stimulacijski test, deksametazon supresijski test i omjer kortizola i

kreatinina u urinu (Kooistra i Galac, 2010.).

Određivanje je kortizola i kreatinina u urinu izrazito osjetljiva, ali slabo specifična metoda te ne bi trebala biti jedina metoda u postavljanju dijagnoze hiperadrenokorticisma (Ettinger i Feldman, 2001.).

Više od 70% pasa koji boluju od nekih kroničnih bolesti nevezanih s Cushingom pokazali su nefiziološke rezultate u omjeru kortizola i kreatinina u urinu (*diabetes mellitus*, *diabetes insipidus*, *pyometra*, hiperkalcemija, poremećaji u radu jetre) (Smiley i Peterson, 1993., Kaplan i sur., 1994.).

Gilor i Graves (2011.) navode da je hiperkortizolizam (HC) najčešća bolest u pasa. U radu opisuju laboratorijske testove koji mogu pomoći u određivanju uzroka HC. U slučajevima kada postoji temeljita sumnja na HC, a prethodno su isključene ostale bolesti, ACTH test se smatra visoko specifičan. Posljednjih 5 do 10 godina jača interes za izučavanjem atipičnog hiperadrenokorticisma. Pacijenti s atipičnim hiperadrenokorticismom imaju znatno manje kliničkih simptoma, dok rutinske laboratorijske pretrage upućuju na tipični hiperadrenokorticism. No, unatoč tome rezultati standardnih dijagnostičkih testova, ACTH stimulacije i deksametazon supresijskog testa su u fiziološkim granicama. Autorima se čini da u bi u ovom slučaju bolest mogla nastati zbog povećane sekrecije spolnih hormona, a ne zbog povećane sekrecije kortizola (Behrend i Kennis, 2010.).

## Diferencijalna dijagnoza

1. Ako postoje promjene na koži: hipotireoidizam, suvišak spolnih steroida, deficit hormona rasta.

2. Ukoliko su prisutne poliurija i polidipsija: bolesti bubrega, jetre, *pyometra*, hipoadrenokorticismam, hiperkalcemija, *diabetes mellitus*, *diabetes insipidus* (centralni, nefrogeni) (Morgan, 2008.).

## Liječenje

Liječenje se hiperadrenokorticismu može provoditi medikamentozno ili kirurški. U Hrvatskoj se liječenje hiperadrenokorticismu najčešće provodi medikamentozno. Tri su osnovna lijeka koji se mogu koristiti u terapiji: trilostan, ketokonazol i mitotan.

Trilostan je sintetski steroidni pripravak koji nema inherentu hormonalnu aktivnost. Mehanizam se djelovanja trilostana temelji na kompetitivnoj i reverzibilnoj inhibiciji enzimskog sustava 3-beta-hidroksi steroidne dehidrogenaze, pri čemu inhibira sintezu glukokortikoida, mineralokortikoida i spolnih hormona. Inicijalna se doza lijeka određuje na temelju ACTH stimulacijskih testova (Neiger i sur., 2002., Ruckstuhl i sur., 2002.).

Trilostan prouzroči smetnje u biosintezi steroida nadbubrežne žlijezde i omogućuje uspješno kontroliranje kliničkih te biokemijskih promjena bolesti zbog velike količine glukokortikoida. Nuspojave nisu zabilježene (Hurley, 1998.).

Ketokonazol je imidazol, protugljivična tableta koja suprimira steroidogenezu. Ima reverzibilni inhibični učinak na sintezu glukokortikoida i neznatan učinak na produkciju mineralokortikoida. Ketokonazol se pokazao uspješan u liječenju hiperadrenokorticismu u pasa. Neželjeni učinak uključuje anoreksiju, povraćanje, proljev, hepatopatiju i žuticu. Veće doze izazivaju veće neželjene učinke. Liječenje je skupo i u nekih pasa nije uvijek učinkovito. Oko 25% pacijenata liječenih ketokonazolom ne reagira adekvatno na terapiju (Feldman i Nelson, 1996.).

Liječenje hiperadrenokorticismu mitotanom provodi se u slučajevima kada liječenje trilostanom nije dalo željene rezultate ili je dalo neželjene učinke. Mitotan djeluje adrenokortikolitično, selektivno dovodi do propadanja zone fasciculata i zone reticularis, dok zona glomerulosa ostaje usčuvana.

Različite tvari imaju različiti inhibični učinak na biosintezu steroida nadbubrežne žlijezde u pacijenata s Cushing's sindromom. Mogući lijekovi

uključuju tvari koje blokiraju nadbubrežnu žlijezdu, neuromodulatorne lijekove i antagoniste receptora glukokortikoida. Lijekovi koji blokiraju nadbubrežnu žlijezdu suprimiraju stvaranje kortizola putem inhibicije steroidogenih enzima. Ketokonazol i metirapon se najčešće koriste, ali dugotrajno davanje može dovesti do oštećenja jetre (Feelders i sur., 2010.).

Antigljivični lijek ketokonazol *in vitro* premoćno blokira 17,20-dezmolazu, 17 alfa-hidroksilazu i 11 beta-hidroksilazu. Međutim, ketokonazol *in vivo* može suprimirati sekreciju androgena i rjeđe može djelovati na biosintezu kortizola (Engelhardt i Weber, 1994.). Laboratorijska istraživanja pokazuju da otprilike 80% pasa pokazuje brzo smanjenje koncentracije kortizola, a poboljšanje i nestajanje kliničkih znakova bolesti je unutar 2 mjeseca. No, zbog loše apsorpcije, 20-25% pasa ne reagira na terapiju ketokonazolom. Loša svojstva ovog lijeka su visoka cijena, nemogućnost reakcije u nekih pasa i potreba za aplikacijom 2 puta dnevno do kraja života (Engelhardt i sur., 1991.).

Transfenoidalna kirurgija (TSS) je uspješan način liječenja Cushing's sindroma, kako u pasa tako i u ljudi. Razlikuje se jedino u tome što se kod ljudi uklanja samo adenomsko tkivo hipofize, a u pasa se odstranjuje cijela hipofiza. *Diabetes insipidus* može u pasa izazvati postoperativne komplikacije.

Schteingart (2009.) navodi da je transfenoidalna kirurgija s resekcijom adenomskog tkiva hipofize uspješna u 75-80% ljudi, ali se u 20-25% slučajeva ponovo javlja 2-4 godine nakon operacije. U tom se slučaju mora suprimirati stvaranje kortizola lijekovima. Najčešće se koriste: ketokonazol, flukonazol aminoglutetimid, metirapon, mitotan i etomitad.

## Materijali i metode

Istraženo je ukupno 6 pasa u dobi od 10 do 13 godina. U četiri je psa bila izražena poliurija i polidipsija, u jednog od njih vlasnici su primijetili da zadnjih pola godine gubi dlaku oko vrata. Kod petog psa nisu bile izražene poliurija i polidipsija,

**Tabela 1.** Prikaz bolesničkog materijala

R. broj	Spol	Dob (g.)	Pasmina	Simptomi
1.	Ž	12	križanac - kastrirana	Puno pije, 2-3 tjedna puno mokri
2.	M	11	križanac	Puno pije, puno mokri, mokraća krvava Abdomen proširen Alopecije na abdomenu, bedrima i vratu Testesi obostrano atrofični
3.	M	10	jazavčar	Puno pije, 1,5 mjesec puno mokri mokraća jako svijetla Puno spava
4.	M	11	križanac	Puno jede, jako se deblja Ne vidi
5.	Ž	13	križanac	Okolo vrata gubi dlaku pola godine Bezdlučno mjesto sve veće Obujam trbuha se povećava Dlaka na trbuhu ispala, koža vrlo tanka
6.	M	12	križanac	Krvavo mokri, stalno zauzima stav za mokrenje, ali ništa ne pomokri

nego su vlasnici primijetili da ne vidi, puno jede i jako se deblja. Jedan je pas doveden na pregled zbog krvavog mokrenja.

Svim je psima napravljena temeljita klinička pretraga, uzeta je krv za hematološke i biokemijske pretrage. Po potrebi je učinjena i rengenska pretraga.

Nakon postavljene sumnje na hiperadrenokorticismam, učinjen je ACTH stimulacijski test. Svim je psima nalaz bio pozitivan. Svi psi su dobili početnu terapiju uz redovite kontrolne pretrage.

## Rezultati

Istraženo je ukupno 6 pasa, četiri mužjaka i dvije ženke, u dobi od 10 do 13 godina. Pet su pasa bili križane pasmine, a šesti je bio jazavčar. U tabeli 1. prikazani su simptomi zbog kojih su psi dovedeni na pregled.

Svim psima je kod dolaska, uz temeljitu kliničku pretragu, izvađena krv za hemogram (Tabela 2) i neke biokemijske pretrage (Tabela 3).

U tabeli 3. se vidi da su kod dolaska svim psima povećane vrijednosti ALT-a, a kod tri su psa povećane vrijednosti AP, i to kod dva psa izrazito značajno povećane.

Pet pasa su kod dolaska imali povećane vrijednosti bazalnog, a svi psi stimuliranog kortizola (Tabela 4). Svim je psima započeta terapija Vetoryl

kapsulama (trilostan). Svi su psi naručeni na kontrolu obvezno deseti dan od početka terapije.

Nakon terapije su svi psi individualno podvrgnuti uobičajenim kontrolnim pretragama.

### Pas broj 1

Ženka križane pasmine – kastrirana u dobi od 12 godina, dovedena na pregled, jer je počela piti puno vode i često mokriti. Laboratorijskim je pretragama krvi kod dolaska uočen povećan broj ukupnih leukocita i povećan broj segmentiranih leukocita (Tabela 5), a od biokemijskih pretraga povećana je vrijednost ALT-a (Tabela 6).

Iz tabela 5. i 6. je vidljivo da su vrijednosti AST-a i ALT-a cijelo vrijeme iznad fizioloških vrijednosti. Prije početka terapije načinjena je laboratorijska pretraga mokraće (Tabela 7).

Rengenskom je pretragom abdomena ustanovljena jako povećana jetra.

Dva tjedna nakon uvođenja Vetoryla doza je prepolovljena. Dva i pol mjeseca nakon početka terapije kontrolnom ACTH stimulacijom utvrđeno je da su vrijednosti kortizola niske (Tabela 8) pa je terapijan Vetoryl svaki drugi dan. Nakon 3 tjedna pas je uginuo od posljedica traume.



**Tabela 2.** Hematološke pretrage svih pasa kod dolaska

R.	E (5,5-8,5 x10 <sup>12</sup> /L)	HbI (120-180 g/L)	HMT (37- 55%)	Tromb. (200-700 x 10 <sup>9</sup> /L)	L (6-17 x 10 <sup>9</sup> /L)	Nseg. (0-1 %)	Seg. (60 - 77%)	Limfo. (12-33 %)	Mono. (3-10%)	Eoz. (2-10%)
1.	7,8	186 ↑	56 ↑	643	19,2 ↑	0	83 ↑	8	5	4
2.	6,8	159	49	311	7,6	0	86 ↑	12	1	1
3.	7,1	176	53	303	15,6	2	79 ↑	8	11 ↑	0
4.	7,1	161	50	400	8,6	0	76	12	0	12 ↑
5.	8,7 ↑	193 ↑	60 ↑	618	6,9	0	73	20	3	4
6.	9,3 ↑	215 ↑	61 ↑	359	18,6 ↑	3 ↑	89 ↑	6	2	0

E – eritrociti

HbI – hemoglobin

HMT – hematokrit

Tromb – trombociti

L – leukociti

Nseg – nesegmentirani leukociti

Seg – segmentirani leukociti

Limfo – limfociti

Mono – monociti

Eoz – eozinofili

**Tabela 3.** Biokemijske pretrage svih pasa kod dolaska

R. b	U (3,3-8,3 mmol/L)	Kr (44-140 μmol/L)	Uk. prot. (55-75 g/L)	Alb (26-33 g/L)	Guk (3,6-6,5 mmol/L)	AST (do 82 U/L)	ALT (do 88 U/L)	Fos (0,8-2,1 mmol/L)	Bili (do 8,6 μmol/L)	GGT (do 6 U/L)	AP (20 - 150 U/L)	CPK (do 160 U/L)	Ca (2,1- 3,1 mmol/L)	Trig (0,2 - 1,3 mmol/L)	Kol (3,5 - 7,1 mmol/L)
1.	4,8	68	70	37 ↑	7,5 ↑	90 ↑	478 ↑	0,9	3,4	-	-	-	-	-	-
2.	3,3	65	62	30	4,7	57	572 ↑		4,2		881 ↑	147		1,9 ↑	20,7 ↑
3.	3,9	52	78 ↑	44 ↑	4,7	47	169 ↑		3,3	18 ↑	141	244 ↑	2,8		5,9
4.	8,3	94	75	32	4,2	44	347 ↑	1,5	2,8	11 ↑	2478 ↑			1,5 ↑	
5.	30,7 ↑	228 ↑	70	37 ↑	3,8	63	299 ↑		2,1	95 ↑	1136 ↑				8,2 ↑
6.	3,7	74	66	29				0,9							

U – ureja

Kr – kreatinin

Uk. proteini

Alb – albumini

Guk – glukoza

AST – aspartataminotransferaza

ALT – alaninaminotransferaza

Fos – fosfor

Bili – bilirubin

GGT – gamaglutamattransferaza

AP – alkalna fosfataza

CPK – kreatinfosfokinaza

Ca – kalcij

Trig - trigliceridi

Kol - kolesterol

## Pas broj 2

Mužjak križane pasmine, 11 godina star. Doveden na pregled, jer zadnje vrijeme pije više od 2,5 L vode dnevno. Dosta jede, muskulatura slabi, a abdomen se širi. Prisutne su alopecije na abdomenu, bedrima i vratu. Testisi su obostrano atrofični. Rengenskom pretragom ustanovljena jako povećana jetra. UZV pretragom vidljiva istaknuto povećana jetra, difuzno hiperehogena. U žučnom je mjehuru vidljiva gusta žuč, nema znakovna opstrukcije. Laboratorijskim su pretragama krvi kod dolaska ustanovljene povećane vrijednosti ALT-a, alkalne fosfataze i kolesterola (Tabela 10). Učinjena

je pretraga mokraće (Tabela 11). Započeta terapija Vetoryl kapsulama (120 mg trilošana svaki dan).

**Tabela 4.** Vrijednosti rezultata ACTH stimulacijskog testa

R. broj	Bazalni kortizol (20-200 nmol/L)	Stimulirani kortizol (200-400 nmol/L)
1.	370,3	1756,8
2.	210,2	1048,0
3.	372,0	1341
4.	187,4	677,9
5.	248,0	1262,0
6.	213,2	811,4

**Tabela 5.** Hematološke pretrage tijekom liječenja psa broj 1

Datum	E (5,5-8,5 x10 <sup>12</sup> /L)	Hbl (120-180 g/L)	HMT (37-55%)	Tromb. (200-700 x 10 <sup>9</sup> /L)	L (6-17 x 10 <sup>9</sup> /L)	Nseg. (0-1 %)	Seg. (60-77%)	Limfo. (12-33%)	Mono. (3-10%)	Eoz. (2-10%)
30.5.	7,8	186 ↑	56 ↑	643	19,2 ↑	0	83 ↑	8	5	4
7.6.	6,6	168	50	525	19,9 ↑	1	89 ↑	0	6	4

E – eritrociti  
Hbl – hemoglobin  
HMT – hematokrit  
Tromb – trombociti

L – leukociti  
Nseg – nesegmentirani leukociti  
Seg – segmentirani leukociti  
Limfo – limfociti

Mono – monociti  
Eoz – eozinofili

**Tabela 6.** Biokemijske pretrage tijekom liječenja psa broj 1

Datum	U (3,3-8,3 mmol/L)	Kr (44-140 μmol/L)	Uk. prot. (55-75 g/L)	Alb (26-33 g/L)	Guk (3,6-6,5 mmol/L)	AST (do 82 U/L)	ALT (do 88 U/L)	Fos (0,8-2,1 mmol/L)	Bili (do 8,6 mol/L)	GGT (do 6 U/L)	AP (20 – 150 U/L)	CPK (do 160 U/L)	Ca (2,1-3,1 mmol/L)	Tr (0,2-1,3 mmol/L)	Kol (3,5-7,1 mmol/L)
30.5.	4,8	68	70	37 ↑	7,5 ↑	90 ↑	478 ↑	0,9	3,4	-	-	-	-	-	-
7.6.	5,9	69	73	35 ↑	5,1	82	474 ↑	1,7	2,7		2520 ↑	503 ↑	2,5	1,6 ↑	11,1 ↑

U – ureja  
Kr – kreatinin  
Uk. proteini  
Alb – albumini  
Guk – glukoza

AST – aspartataminotransferaza  
ALT – alaninaminotransferaza  
Fos – fosfor  
Bili – bilirubin  
GGT – gamaglutamattransferaza

AP – alkalna fosfataza  
CPK – kreatinfosfokinaza  
Ca – kalcij  
Trig – trigliceridi  
Kol – kolesterol

Nakon sedam mjeseci pas je postao miran. Vlasnici se čini da ne vidi. Rengenski je dijagnosticiran peribronhitis. Iz tabela 9 i 10 uočljivo je da se vrijednosti ALT-a, alkalne fosfataze i kolesterola nisu smanjile na fiziološke vrijednosti. Devet mjeseci od početka liječenja, uz povećane vrijednosti spomenutih biokemijskih parametara, počele su se povećavati i vrijednosti ureje, kreatinina, proteina i albumina. Deset mjeseci od početka terapije pas je eutanaziran.

### Pas broj 3

Mužjak, jazavčar star 10 godina. Vlasnici primjetili da zadnjih mjesec i pol pije puno vode i puno mokri. Mokraća jako svijetla. Navodno je i oglušio. Brzo se umara i puno spava. Vidljiv bačvasto proširen abdomen. Rengenskom pretragom dijagnosticirana mitralna insuficijencija III/IV. Iz tabele 14. je vidljivo da su kod dolaska bile povećane vrijednosti: proteina, albumina, ALT-a, GGT-a, AP i CPK. Vlasnica 5 mjeseci nije dovođila psa na kontrolne pretrage.

**Tabela 7.** Rezultati pretrage mokraće psa br. 1

pH	7,0
Epit. Proh.	Pločasti epitet
Epit. Bubreaga	Okrugli 0
Leukociti	Neg.
Eritrociti	2- 4
Cilindri hijalini	2 – 5
Leu./leukocitna esteraza	3 – 5
Uk. proteini (g/L)	1
Glukoza (mmol/L)	Neg.
Ketoni (mmol/L)	Neg.
Nitriti	Neg.
Urobil.	3,2
Bilirubin	Neg.
Urobilinogen (μmol/L)	U tragu

**Tabela 8.** Rezultati ACTH stimulacijskog testa psa br 1

Datum	Bazalni kortizol (20-200 nmol/L)	Stimulirani kortizol (200-400 nmol/L)
19.6.	370,3	1756,8
23.7.	32	162
4.9.	30	192

**Tabela 9.** Hematološke pretrage tijekom liječenja psa br. 2

Datum	E (5,5-8,5 x10 <sup>12</sup> /L)	Hbl (120-180 g/L)	HMT (37-55%)	Tromb. (200-700 x 10 <sup>9</sup> /L)	L (6-17 x 10 <sup>9</sup> /L)	Nseg. (0-1 %)	Seg. (60-77%)	Limfo. (12-33%)	Mono. (3-10%)	Eoz. (2-10%)
14.08.	6,8	159	49	311	7,6	0	86 ↑	12	1	1
20.10.	6,9	154	48	314	5,6	0	68 ↑	30	2	0
10.05.	9,7 ↑	230 ↑	69 ↑	274	12,9	0	83 ↑	17	0	0

E – eritrociti

L – leukociti

Mono – monociti

Hbl – hemoglobin

Nseg – nesegmentirani leukociti

Eoz – eozinofili

HMT – hematokrit

Seg – segmentirani leukociti

Tromb – trombociti

Limfo – limfociti

**Tabela 10.** Biokemijske pretrage tijekom liječenja psa br. 2

	U (3,3-8,3 mmol/L)	Kr (44-140 μmol/L)	Uk. prot (55-75 g/L)	Alb (26-33 g/L)	Guk (3,6-6,5 mmol/L)	AST (do 82 U/L)	ALT (do 88 U/L)	Fos (0,8-2,1 mmol/L)	Bili (do 8,6 μmol/L)	AP (20- 150 U/L)	CPK (do 160 U/L)	Ca (2,1-3,1 mmol/L)	Tr (0,2-1,3 mmol/L)	Kol (3,5-7,1 mmol/L)
14.8.	3,3	65	62	30	4,7	57	572 ↑		4,2	881 ↑	147		1,9 ↑	20,7 ↑
20.10.	2,2	59	64	31	7	21	163 ↑	1,8	4,5	620 ↑		2,4	1,5 ↑	17,2 ↑
10.05.	8,8 ↑	149 ↑	80 ↑	35 ↑	6	107 ↑	164 ↑	3,7	4,0	986 ↑	917 ↑		1,9 ↑	20,4 ↑

U – ureja

AST – aspartataminotransferaza

AP – alkalna fosfataza

Kr – kreatinin

ALT – alaninaminotransferaza

CPK – kreatinfosfokinaza

Uk. proteini

Fos – fosfor

Ca – kalcij

Alb – albumini

Bili – bilirubin

Trig – trigliceridi

Guk – glukoza

GGT – gamaglutamattransferaza

Kol – kolesterol

U studenom je ponovljen postupak određivanja bazalnog i stimuliranog kortizola i kontrolne ACTH stimulacije nakon uvođenja trilostana (Tabela 16).

Vrijednosti su se smanjile na fiziološke granice. Međutim, uz povećane vrijednosti proteina, albumina, ALT-a, GGT-a, AP i CPK kod dolaska. Nakon pet mjeseci liječenja, unatoč smanjenju vrijednosti

bazalnog i stimuliranog kortizola, povećale su se i vrijednosti ureje i AP. Nakon 10 mjeseci pas je eutanaziran.

#### Pas broj 4

Pas 11 godina star, ne vidi, puno jede, jako se deblja, jako dahće. Po tijelu nakupine masnog tkiva, ostalo b.o. Uzeta krv za laboratorijske pretrage (Tabele 17 i 18). Rtg. toraksa i abdomena – kontraktibilnost srca 51%. Kod dolaska pas je imao povećane vrijednosti ALT-a, AP, triglicerida i kolesterola. Nakon dva mjeseca povećala se i vrijednosti ureje. Pas se počeo čudno ponašati, dezorijentiran, glava mu se nakrivila, na stražnje noge ne može ustati. Nakon 20 minuta je ustao kao da nije ništa bilo. Ovakvo stanje se više nije ponovilo. Pas je redovito dolazio na kontrole. Živio je godinu dana.

#### Pas broj 5

Kujica stara 13 godina, dovedena na pregled, jer već pola godine gubi dlaku oko

**Tabela 11.** Rezultati pretrage mokraće psa br. 2

pH	6,5
Epit. Proh.	0 – 2 prijelazni
Epit. Bubrega	Okrugli 0
Eritrociti	0 – 1
Kristali	Po koji

**Tabela 12.** Rezultati ACTH stimulacijskog testa psa br. 2

Datum	Bazalni kortizol (20-200 nmol/L)	Stimulirani kortizol (200-400 nmol/L)
20. 08.	210,2	1048,0
15. 09.	22	123,2



**Tabela 13.** Hematološke pretrage tijekom liječenja psa br. 3

Datum	E (5,5-8,5 x10 <sup>12</sup> /L)	Hbl (120-180 g/L)	HMT (37- 55%)	Tromb. (200-700 x 10 <sup>9</sup> /L)	L (6-17 x 10 <sup>9</sup> /L)	Nseg. (0-1 %)	Seg. (60-77%)	Limfo. (12-33 %)	Mono. (3-10%)	Eoz. (2-10%)
20.5.	7,1	176	53	303	15,6	2 ↑	79 ↑	8	11 ↑	0
7.11.	6,8	162	49	239	17,0	0	89 ↑	7	4	0

E – eritrociti  
Hbl – hemoglobin  
HMT – hematokrit  
Tromb – trombociti

L – leukociti  
Nseg – nesegmentirani leukociti  
Seg – segmentirani leukociti  
Limfo – limfociti

Mono – monociti  
Eoz – eozinofili

**Tabela 14.** Biokemijske pretrage tijekom liječenja psa br. 3

Datum	U (3,3-8,3 mmol/L)	Kr (44-140 μmol/L)	Uk. prot (55-75 g/L)	Alb (26-33 g/L)	Guk (3,6-6,5 mmol/L)	AST (do 82 U/L)	ALT (do 88 U/L)	Bili (do 8,6 μmol/L)	GGT (do 6 U/L)	AP (20- 150 U/L)	CPK (do 160 U/L)	Ca (2,1-3,1 mmol/L)	Tr (0,2-1,3 mmol/L)	Kol (3,5-7,1 mmol/L)
20.5.	3,9	52	78 ↑	44 ↑	4,7	47	169 ↑	3,3	18 ↑	141	244 ↑	2,8		5,9
7.11.	2,7 ↓	38	71	41 ↑	6,5	37	258 ↑	2,7	21 ↑	461 ↑	111		0,9	5,4

U – ureja  
Kr – kreatinin  
Uk. proteini  
Alb – albumini  
Guk – glukoza

AST – aspartataminotransferaza  
ALT – alaninaminotransferaza  
Fos – fosfor  
Bili – bilirubin  
GGT – gamaglutamattransferaza

AP – alkalna fosfataza  
CPK – kreatinfosfokinaza  
Ca – kalcij  
Trig – trigliceridi  
Kol – kolesterol

vrata. Bezdlučno mjesto je sve veće. Obujam trbuha se povećava, dlaka na trbuhu ispala, koža vrlo tanka. Kujica je kod dolaska imala povećane vrijednosti: ureje, kreatinina, albumina, ALT-a, GGT-a, AP i kolesterola. Deset mjeseci od početka terapije povećale su se i vrijednosti triglicerida.

Unatoč terapiji vrijednosti biokemijskih parametara su se povećavale. Kujica je uginula godinu i pol od početka terapije (Tabela 22).

### Pas broj 6

Pas križanac 12 godina star, doveden na pregled, jer su vlasnici primijetili da krvavo mokri, a sada zauzima stav za mokrenje, ali ništa ne pomokri. Rtg. pretragom dokazan cistitis. Uzeta krv i mokraća za laboratorijske pretrage (Tabele 24 i 25). Nakon injekcije enrofloksacina mokraća više nije krvava, broj mokrenja se smanjio. Nakon tri dana pas je postao mirniji, vrlo malo je jeo, pio je vodu, teže je sjedio, mokrenje uredno. Nakon 10 dana zbog povišenih vrijednosti kolesterola postavljena je sumnja na Cushing.

Pas je počeo dobivati Vetoryl kapsule. Nakon tjedan dana vrijednosti kortizola su se smanjile na normalne vrijednosti.

**Tabela 15.** Rezultati pretrage mokraće psa br. 3

pH	8,5
Leukociti	10 – 15
Eritrociti	Po koji
Male epitelne stanice	0 – 1 prijelazni ep.
Bakterije	2 + okrugle
Sluz	+
Leu./leukocitna esteraza	Ca 70
Uk. proteini /g/L	U tragu
Nitriti	Poz.

**Tabela 16.** Rezultati ACTH stimulacijskog testa psa br. 3

Datum	Bazalni kortizol (20-200 nmol/L)	Stimulirani kortizol (200-400 nmol/L)
27. 5.	372,0	1341
7.11.	210	1680
23.11.	102	334
13.1.	90,6	204

**Tabela 17.** Hematološke pretrage tijekom liječenja psa br. 4

Datum	E (5,5-8,5 x10 <sup>12</sup> /L)	Hbl (120-180 g/L)	HMT (37-55%)	Tromb. (200-700 x 10 <sup>9</sup> /L)	L (6-17 x 10 <sup>9</sup> /L)	Nseg. (0-1 %)	Seg. (60-77%)	Limfo. (12-33 %)	Mono. (3-10%)	Eoz. (2-10%)
7.9.	7,1	161	50	400	8,6	0	76	12	0	12 ↑
31.10.	5,7	131	40	374	8,7		74	15	0	11 ↑

E – eritrociti

Hbl – hemoglobin

HMT – hematokrit

Tromb – trombociti

L – leukociti

Nseg – nesegmentirani leukociti

Seg – segmentirani leukociti

Limfo – limfociti

Mono – monociti

Eoz – eozinofili

**Tabela 18.** Biokemijske pretrage tijekom liječenja psa br. 4

Datum	U (3,3-8,3 mmol/L)	Kr (44-140 μmol/L)	Uk. prot (55-75 g/L)	Alb (26-33 g/L)	Guk (3,6-6,5 mmol/L)	AST (do 82 U/L)	ALT (do 88 U/L)	Fos (0,8-2,1 mmol/L)	Bili (do 8,6 μmol/L)	GGT (do 6 U/L)	AP (20-150 U/L)	Tr (0,2-1,3 mmol/L)	Kol (3,5-7,1 mmol/L)
7.9.	8,3	94	75	32	4,2	44	347 ↑	1,5	2,8	11	2478 ↑	1,5 ↑	11,1 ↑
31.10.	9,2 ↑	86	73	32	5,0	39	430 ↑	1,6			2303 ↑		

U – ureja

Kr – kreatinin

Uk. proteini

Alb – albumini

Guk – glukoza

AST – aspartataminotransferaza

ALT – alaninaminotransferaza

Fos – fosfor

Bili – bilirubin

GGT – gamaglutamattransferaza

AP – alkalna fosfataza

CPK – kreatinfosfokinaza

Ca – kalcij

Trig – trigliceridi

Kol – kolesterol

Vrijednost kolesterola se počela smanjivati. Od biokemijskih parametara cijelo vrijeme

liječenja pas je imao povećane vrijednosti AST-a, ALT-a, bilirubina, AP, triglicerida i kolesterola. Nakon tri mjeseca od početka terapije na fiziološku vrijednost smanjila se jedino koncentracija AST-a u krvnom serumu. Godinu i pol pas je uzimao Vetoryl kapsule.

**Tabela 19.** Rezultati pretrage mokraće psa br. 4

	7.9.	3.11.
pH	7,0	6,0
Eritrociti/hemoglobin		25
Proteini /g/L	3,0	3,0
Bilirubin		Malo
Kreatinin	8,75	15,0
Sediment		
- leukociti	1-3	3-5
- eritrociti	5-8	2-3
- male ep. stan.	0-1	2-4
- prijelazni epitel		1-3
- cilindri hijalini	0-1	
- bakterije (okrugle)	+ 4	+ 2
- kristali amorfnih urati		+ 2
- sluz	+ 3	

**Tabela 20.** Rezultati ACTH stimulacijskog testa, psa br. 4

Datum	Bazalni kortizol (20-200 nmol/L)	Stimulirani kortizol (200-400 nmol/L)
12.9.	187,0	677,9
26.9.	198,0	490,0

## Rasprava

Većina autora (Ettinger i Feldman, 2001., Morgan, 2008.) navode da se hiperadrenokorticism č češće javlja u pasa srednje i starije dobi (7-12 g.). U našem slučaju bolest se javila u starijih pasa (10-13 g.). Postoji pasminska predispozicija. PDH je češći u minijturnih pudla, jazavčara, boksera, bostonskih terijera i bigla. Tumori nadbubrežne žlijezde češći su u većih pasmina pasa. Primjećena je i spolna predispozicija. Ovi su tumori češći u ženskih životinja (3 : 1) (Morgan, 2008.). U našem istraživanju, od 6 pasa, 4 su bila mužjaka, a 2 ženke. Pet su pasa bili križanci i jedan jazavčar.

Većina autora (Ettinger i Feldman, 2001., Morgan, 2008.) kao tipične kliničke znakove u pasa navode: poliuriju,

**Tabela 21.** Hematološke pretrage tijekom liječenja psa br. 5

	E (5,5-8,5 x10 <sup>12</sup> /L)	Hbl (120-180 g/L)	HMT (37-55%)	Tromb. (200-700 x 10 <sup>9</sup> /L)	L (6-17 x 10 <sup>9</sup> /L)	Nseg. (0-1 %)	Seg. (60-77%)	Limfo. (12-33 %)	Mono. (3-10%)	Eoz. (2-10%)
25.1.	8,7 ↑	193 ↑	60 ↑	618	6,9	0	73	20	3	4
28.10.	5,3 ↓	125	38	444	19,1 ↑	7	83 ↑	6	4	0

E – eritrociti  
Hbl – hemoglobin  
HMT – hematokrit  
Tromb – trombociti

L – leukociti  
Nseg – nesegmentirani leukociti  
Seg – segmentirani leukociti  
Limfo – limfociti

Mono – monociti  
Eoz – eozinofili

**Tabela 22.** Biokemijske pretrage tijekom liječenja psa br. 5

datum	U (3,3-8,3 mmol/L)	Kr (44-140 μmol/L)	Uk. prot (55-75 g/L)	Alb (26-33 g/L)	Guk (3,6-6,5 mmol/L)	AST (do 82 U/L)	ALT (do 88 U/L)	Bili (do 8,6 μmol/L)	GGT (do 6 U/L)	AP (20-150 U/L)	CPK (do 160 U/L)	Ca (2,1-3,1 mmol/L)	Tr (0,2-1,3 mmol/L)	Kol (3,5-7,1 mmol/L)
25.1.	30,7 ↑	228 ↑	70	37 ↑	3,8	63	299 ↑	2,1	95 ↑	1136 ↑				8,2 ↑
28.10.	26,0 ↑	173 ↑	58	26	5,3	61	305 ↑	4,1	83 ↑	2373 ↑	165 ↑	2,5	1,4 ↑	9,2 ↑

U – ureja  
Kr – kreatinin  
Uk. proteini  
Alb – albumini  
Guk – glukoza

AST – aspartataminotransferaza  
ALT – alaninaminotransferaza  
Fos – fosfor  
Bili – bilirubin  
GGT – gamaglutamattransferaza

AP – alkalna fosfataza  
CPK – kreatinfosfokinaza  
Ca – kalcij  
Trig – trigliceridi  
Kol – kolesterol

**Tabela 23.** Rezultati ACTH stimulacijskog testa psa br. 5

Datum	Bazalni kortizol (20-200 nmol/L)	Stimulirani kortizol (200-400 nmol/L)
25.1.	248,0	1262,0

polidipsiju, polifagiju, letargiju, bolnost mišićne mase, povećanje obujma trbuha. Navode da su dosta česte promjene na koži i ponavljane infekcije mokraćnog sustava. U našem su istraživanju poliurija i polidipsija bile izražene u četiri psa. Jedan je pas došao na pregled zbog krvavog mokrenja, a jedan zbog

ispadanja dlake i povećanog obujma trbuha.

Ettinger i Feldman (2001.) navode da su u pasa s hiperadrenokorticismom česte infekcije mokraćnog sustava koje se mogu proširiti na bubrege. Većina osnovu kliničke slike i nekih rutinskih laboratorijskih pretraga (hematološka i biokemijska pretraga krvi, pretraga urina) može se posumnjati na hiperadrenokortizam.

Od promjena u hemogramu značajne su: eritrocitoza, bazofilija, stresni leukogram i prisustvo eritrocita s jezgrom u krvnom razmazu (Ettinger i Feldman, 2001., Morgan, 2008.). U našem su

**Tabela 24.** Hematološke pretrage tijekom liječenja psa br. 6

	E (5,5-8,5 x10 <sup>12</sup> /L)	Hbl (120-180 g/L)	HMT (37-55%)	Tromb. (200-700 x 10 <sup>9</sup> /L)	L (6-17 x 10 <sup>9</sup> /L)	Nseg. (0-1 %)	Seg. (60-77%)	Limfo. (12-33 %)	Mono. (3-10%)	Eoz. (2-10%)
14.9.	9,3 ↑	215 ↑	61 ↑	359	18,6 ↑	3 ↑	89 ↑	6	2	0
20.9.	9,5 ↑	212 ↑	62 ↑	292	14,0	0	75	14	4	7
22.9.	9,2 ↑	197 ↑	61 ↑	387	14,2	0	78 ↑	14		8
24.9.	8,5	192 ↑	56 ↑	385	15,2	0	65	23	3	9
27.9.	9,4 ↑	216 ↑	62 ↑	349						
6.10.	9,5 ↑	210 ↑	63 ↑	514	11,1					

E – eritrociti  
Hbl – hemoglobin  
HMT – hematokrit  
Tromb – trombociti

L – leukociti  
Nseg – nesegmentirani leukociti  
Seg – segmentirani leukociti  
Limfo – limfociti

Mono – monociti  
Eoz – eozinofili

**Tabela 25.** Biokemijske pretrage tijekom liječenja psa br. 6

datum	U (3,3-8,3 mmol/L)	Kr (44-140 μmol/L)	Uk. prot (55-75 g/L)	Alb (26-33 g/L)	Guk (3,6-6,5 mmol/L)	AST (do 82 U/L)	ALT (do 88 U/L)	Fos (0,8-2,1 mmol/L)	Bili (do 8,6 μmol/L)	AP (20-150 U/L)	Ca (2,1-3,1 mmol/L)	Tr (0,2-1,3 mmol/L)	Kol (3,5-7,1 mmol/L)
14.9.	3,7	74	66	29				0,9					
20.9.			67	30	4,3	527 ↑	1954 ↑		126,2 ↑			4,3 ↑	12,2 ↑
22.9.	5	74	67	29	4,3	523 ↑	1768 ↑	1,4	63,9 ↑	2463 ↑	2,6	2,7 ↑	16,4 ↑
24.9.						324 ↑	1424 ↑		25,8 ↑	2084 ↑			17,1 ↑
27.9.						230 ↑	1145 ↑			1683 ↑			
6.10.						91 ↑	433 ↑		4,5	518 ↑		4,6 ↑	13,3 ↑
21.10.						85 ↑	230 ↑			204 ↑		8,3 ↑	11 ↑
22.11.						69	131 ↑			86		3,9 ↑	10 ↑

U – ureja

Kr – kreatinin

Uk. proteini

Alb – albumini

Guk – glukoza

AST – aspartataminotransferaza

ALT – alaninaminotransferaza

Fos – fosfor

Bili – bilirubin

GGT – gamaglutamattransferaza

AP – alkalna fosfataza

CPK – kreatinfosfokinaza

Ca – kalcij

Trig – trigliceridi

Kol – kolesterol

istraživanju dva psa imali eritrocitozu i nešto povećani broj ukupnih leukocita. Glede ostalih parametara hemograma, nisu uočena znatnija odstupanja od fizioloških vrijednosti.

Od biokemijskih promjena značajno je povećanje alkalne fosfataze, alanin transaminaze, hiperkolesterolemija, hiperglikemija i povećana vrijednost ureje (Ettinger i Feldman, 2001., Morgan, 2008.). U našem je istraživanju samo jedan pas kod dolaska imao značajno povećane vrijednosti ureje u krvi, pet pasa imali su povećane vrijednosti ALT-a, a tri psa značajno povećane vrijednosti AP. U dva psa bila je neznatno povećana vrijednost triglicerida, a u jednog kolesterola.

Teske i sur. (1989.) uočavaju da je povećanje aktivnosti alkalne fosfataze najuobičajeniji laboratorijski nalaz kod Cushinga u pasa. Badylak i van Vleet (1982.) navode da je aktivnost ALT-a

obično blago povišena zbog oštećenja jetre prouzročenog oštećenim hepatocitima, akumulacijom glikogena ili poremećenim krvotokom jetre. Ettinger i Feldman (2001.) dodaju da se često razvije i hepatocelularna nekroza uz pojačanu proizvodnju kortizola te spominju neutrofiliju, monocitozu i limfopeniju te povremeno blagu policitemiju. Psi i mačke mogu imati blago povećanu koncentraciju glukoze u plazmi. U našem je istraživanju samo kod jednog psa bila blago povećana vrijednost glukoze u krvi.

Pretragom urina nalazi se: bakteriurija s piurijom, glukozurija, hipostenurija ili minimalno koncentriran urin i proteinurija (Morgan, 2008.). U našem su istraživanju u tri psa u urinu nađene bakterije.

Objektivna dijagnostika hiperadrenokorticisma zahtijeva specifične endokrinološke testove koji uključuju: ACTH stimulacijski test, deksametazon supresijski test i omjer kortizola i kreatinina u urinu (Kooistra i Galac, 2010.). U našem istraživanju kod svih pasa ACTH stimulacijom dijagnosticiran je Cushing. Davanjem Vetoryl kapsula svim su se psima, u kratkom roku, vrijednosti kortizola vratile u fiziološke granice, ali su biokemijski parametri u većine pasa i dalje ostali iznad gornje fiziološke granice. Samo su se pojedini parametri vratili na fiziološke

**Tabela 26.** Rezultati ACTH stimulacijskog testa psa br. 6

Datum	Bazalni kortizol (20-200 nmol/L)	Stimulirani kortizol (200-400 nmol/L)
28.9.	213,2	811,4
6.10.	11,6	19,3
21.10.	28,6	61,7
23.11.	156,3	241,5

vrijednosti. Hiperadrenokorticism je ozbiljna bolest s teškom prognozom (Ettinger i Feldman, 2001.). U našem slučaju s terapijom, psi su u prosjeku živjeli 2,5 do 10 mjeseci. Samo je jedan pas živio 1,5 godinu.

## Zaključci

Hiperadrenokorticism je multisistemijski organski poremećaj koji nastaje zbog kronično povećane koncentracije glukokortikoida u krvi. Posljedica toga je gubitak normalnog odgovora mehanizma osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žijezde, kao i gubitak normalnog ritma sekrecije kortizola.

Hiperadrenokorticism se češće javlja u pasa srednje i starije dobi (7-12 g.).

Postoji pasminska predispozicija. PDH je češći u minijaturnih pudla, jazavčara, boksera, bostonskih terijera i bigla. Tumori nadbubrežne žlijezde češći su u većih pasmina pasa.

Primjećena je i spolna predispozicija. Ovi tumori češći su u ženskih životinja (3 : 1).

Tipični klinički znaci u pasa su poliurija, polidipsija, polifagija, letargija, bolnost miškulature, povećanje obujma trbuha. Dosta su česte promjene na koži i ponavljane infekcije mokraćnog sustava koje se mogu proširiti i na bubrege.

Već se na osnovu kliničke slike i nekih rutinskih laboratorijskih pretraga (hematološka i biokemijska pretraga krvi, pretraga urina) može posumnjati na hiperadrenokorticism. Od promjena u hemogramu značajne su eritrocitoza, bazofilija, stresni leukogram. Od biokemijskih promjena značajno je povećanje alkalne fosfataze, alanin transaminaze, hiperkolesterolemija, hiperglikemija i povećana vrijednost ureje.

Objektivna dijagnostika hiperadrenokorticism zahtijeva specifične endokrinološke testove koji uključuju: ACTH stimulacijski test, deksametazon supresijski test i omjer kortizola i kreatinina u urinu.

Liječenje se hiperadrenokorticism može provoditi medikamentozno ili

kirurški. U Hrvatskoj se najčešće provodi medikamentozno liječenje hiperadrenokorticism. Tri su osnovna lijeka koji se mogu koristiti u terapiji: trilostan, keto-konazol i mitotan.

Hiperadrenokorticism je ozbiljna bolest s teškom prognozom.

## Sažetak

Istraženo je ukupno 6 pasa u dobi od 10 do 13 godina, četiri mužjaka i dvije ženke. U četiri psa bila je izražena poliurija i polidipsija, u jednog od njih vlasnici su primijetili da zadnjih pola godine gubi dlaku oko vrata. Kod petog psa nisu bile izražene poliurija i polidipsija, nego su vlasnici primijetili da ne vidi, puno jede i jako se deblja. Jedan pas je doveden na pregled zbog krvavog mokrenja. Svim je psima napravljena temeljita klinička pretraga; uzeta je krv za hematološke i biokemijske pretrage. Po potrebi je učinjena i rengenka pretraga. Nakon postavljene sumnje na hiperadrenokorticism, učinjen je ACTH stimulacijski test. Svim je psima nalaz bio pozitivan. Svi su psi dobili početnu terapiju uz redovite kontrolne pretrage krvi. Zanimljivo je da su se kod svih pasa, deset dana od početka terapije, vrijednosti bazalnog i stimuliranog kortizola vratile u fiziološke granice. Kod većine pasa nisu uočene značajnije promjene u vrijednostima hemograma, ali su zato uočene povećane vrijednosti biokemijskih parametara, ponajprije ALT-a, AST-a, AP, triglicerida i kolesterola, koje se niti nakon terapije nisu vratile u fiziološke granice. Vrijeme preživljavanja je bilo različito, u prosjeku 2,5 do 10 mjeseci. Samo je jedan pas živio 1,5 godinu.

**Ključne riječi:** hiperadrenokorticism, dijagnoza, liječenje, pas

## Literatura

1. BADYLAK, S. F. and J. F. VAN VLEET (1982): Tissue gamma-glutamyl transpeptidase activity and hepatic ultrastructural alterations in dogs with experimentally induced glucocorticoid hepatopathy. *Am. J. Vet. Res.* 43, 649-655.
2. BEHREND, E. N. and R. KENNIS (2010): Atypical Cushing's syndrome in dogs: arguments for and against. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.* 40, 285-296.
3. CICALA, M. V. and F. MANTERO (2010): Hypertension in Cushing's syndrome: from pathogenesis to treatment. *Neuroendocrinol.* 92, Suppl. 1, 44-49.
4. DOUGLASS, J. P., C. R. BERRY and S. JAMES (1997): Ultrasonographic adrenal gland measurements in dogs without evidence of adrenal disease. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 38, 124-130.

5. ENGELHARDT, D. (1991): The influence of ketoconazole on human adrenal steroidogenesis: Incubation studies with tissue slices. *Clin. Endocrinol.* 35, 163-168.
6. ENGELHARDT, D. and M. M. WEBER (1994): Therapy of Cushing's syndrome with steroid biosynthesis inhibitors. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 49, 261-267.
7. ETTINGER, S. J. and E. C. FELDMAN (2001): *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Pp. 1460-1487.
8. FEELDERS, R. A., L. J. HOFLAND and W. W. de HERDER (2010): Medical treatment of Cushing's syndrome: adrenal-blocking drugs and ketokonazole. *Neuroendocrinol.* 92, Suppl. 1, 111-115.
9. FELDMAN, E. C. and R. W. NELSON (1996): *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 2nd ed. W. B. Saunders, Philadelphia.
10. GILOR, C. T. and K. GRAVES (2011): Interpretation of laboratory tests for canine Cushing's syndrome. *Top Comp. Anim. Med.* 26, 98-108.
11. GOYTHOLLOT, I., D. PÉCHEREAU, S. KÉROACK, J. C. DEZEMPT and J. M. BONNET (2002): Investigation of the role of aldosterone in hypertension associated with spontaneous pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs. *J. Small Anim. Pract.* 43, 489-492.
12. HERRTAGE, M. E. (2003): Canine hyperadrenocorticism. In: mooney, C. T., Peterson, M. E. (Eds.). *Manual of Endocrinology* (ed 3). Quedgeley, Gloucester, BSAVA, 12004, pp. 50-171.
13. HURLEY, K. (1998): The use of trilostane for the treatment of hyperadrenocorticism in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 12, 210-224.
14. KAPLAN, A. J., M. E. PETERSON and R. J. KEMMPAINEN (1994): Effects of nonadrenal disease on the results of diagnostic tests for hyperadrenocorticism in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 8, 161.
15. KOOISTRA, H. S. and S. GALAC (2010): Recent advances in the diagnostic of Cushing's syndrome in dogs. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.* 40, 259-267.
16. MORGAN, R. V. (2008): *Handbook of Small Animal Practice*. 5th Ed., Saunders, Elsevier, pp. 478-487.
17. NEIGER, R., I. RAMSEY, J. O'CONNOR, K. J. HURLEY and C. T. MOONEY (2002): Trilostane treatment of 78 dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *Vet. Rec.* 150, 799-804.
18. NEWMAN, S. J., A. W. CONFER and R. J. PANCIERA (2007): Urinary system. In: *Pathologic basis veterinary disease*. 4th ed. (M. D. McGavin, J. F. ZACHARY), Mosby, Elsevier. Pp. 613-693.
19. REUSCH, C. E. and E. C. Feldman (1991): Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia. *J. Vet. Intern. Med.* 5, 3-10.
20. RUCKSTUHL, N. S., C. S. NETT and C. E. REUSCH (2002): Results of clinical examinations, laboratory tests, and ultrasonography in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism treated with trilostane. *Am. J. Vet. Res.* 63, 506-512.
21. SCHTEINGART, D. E. (2009): Drugs in the medical treatment of Cushing's syndrome. *Expert. Opin. Emerg. Drugs.* 14, 661-671.
22. SMETS, P., E. MEYER, B. MADDENS and S. DAMINET (2010): Cushing's syndrome, glucocorticoids and the kidney. *Gen. Comp. Endocrinol.* 169, 1-10.
23. SMILEY, L. E. and M. E. PETERSON (1993): Evaluation of a urine cortisol:creatinine ratio as a screening test for hyperadrenocorticism in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 7, 163-168.
24. TESKE, E., J. J. ROTHUIZEN and J. J. DE BRUIJNE (1989): Corticosteroid-induced alkaline phosphatase isoenzyme in the diagnosis of canine hypercorticism. *Vet. Rec.* 125, 12-14.

## Diagnosis and treatment of hyperadrenocorticism in dogs

Gabrijela JURKIĆ KRSTESKA, DVM, Expert Associate, Iva ŠMIT, DVM, PhD, Junior Researcher Assistant, Marija LIPAR, DVM, PhD, Senior Expert Associate, Scientific Advisor, Karol ŠIMONJI, DVM, Expert Associate, Ljiljana BEDRICA, DVM, PhD, Full Professor, Tugomir KARADJOLE, DVM, PhD, Full Professor, Faculty of Veterinary Medicine, University of Zagreb, Croatia; Ljerka FUČKALA, DVM, PhD, Ministry of Agriculture Republic of Croatia, Zagreb, Croatia

In this research, six dogs aged 10 to 13 years old (4 males and 2 females) were examined. In four dogs, polyuria and polydipsia were recorded. In one case, the owners noted only hair loss in the neck. One dog was not suffering from polyuria or polydipsia. The owners noted only visual disturbances (poor eyesight), overconsumption of food and being overweight. One dog underwent a medical examination due to the presence of blood in its urine. All the dogs were clinically examined, blood was taken for hematological and biochemical tests, and radiography was performed as necessary. After hyperadrenocorticism was suspected, an ACTH stimulation test was performed. All the dogs were positive.

All the dogs received initial therapy and blood work was performed on a regular basis. Ten days after the initial therapy, basal and stimulated cortisol levels were within normal levels in all the dogs. No significant variation was observed in the hemogram for all the dogs. In contrast, in biochemistry tests alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALKP), triglyceride (TRIG) and cholesterol (CHOL) levels were significantly elevated prior to and after the initial therapy. The survival time was on average 2.5 to 10 months. Only one dog lived for one and a half years after hyperadrenocorticism had been diagnosed.

**Key words:** hyperadrenocorticism, diagnosis, therapy, dog